

論文内容の要旨

論文提出者氏名 福田 拓也

論文題目：

The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals.

論文内容の要旨

【諸言】非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は慢性肝疾患において最も頻度の高い疾患であり、世界的に増加傾向にある。日本において罹患率 20～30%と報告されている NAFLD であるが、近年 NAFLD が糖尿病発症のリスク因子であるとするアジア諸国からの報告が散見される。NAFLD は過体重者及び肥満者に多く見られる疾患であるが、臨床の現場において、我々はしばしば非過体重者においても NAFLD を見出すことがある。Body mass index (BMI) 23 kg/m²未満の日本人における NAFLD の罹患率は 10.5%と報告されている。

NAFLD を呈する非過体重者は空腹時血糖異常やインスリン抵抗性を持つことが知られているが、過体重そのものの病的意義と比較し、非過体重者における NAFLD の病的意義はそれほど重要視されていないように思える。そのため我々は NAFLD を呈する非過体重者に注目し、その糖尿病発症リスクを正常肝/過体重者群と比較し検討した。

【方法】1994 年 6 月から 2003 年 12 月までに村上記念病院総合健診センターを受診し、研究への同意を得た 9039 人において、除外基準 (薬物治療を受けている、既知の肝疾患 (ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎等) 有り、一日平均摂取純エタノール量：男性 30g 以上・女性 20g 以上、HbA1c データ無し、受診時に糖尿病有り) に該当せず、2013 年以降まで追跡した 4629 人 (男性 2735 人、女性 1894 人) を解析対象とした。糖尿病の家族歴・喫煙歴・飲酒歴・運動習慣等の情報は、標準化した問診票にて収集した。腹部超音波検査の肝臓所見において、脂肪肝において認められる 4 つの所見 (肝腎コントラスト、高輝度な肝実質、肝深部のエコー減衰、肝内脈管の不明瞭化) のうち、2 つ (肝腎コントラスト、高輝度な肝実質) を認めた者を脂肪肝有りと定義した。過体重の閾値を、WHO 西太平洋地域事務所によって提案されたアジア人における過体重の定義である BMI 23 kg/m²以上とした。少なくとも週 1 回以上何らかの定期的な運動を行っている者を運動習慣有りと定義した。糖尿病の発症を、“HbA1c (NGSP 値) \geq 6.5%”、“空腹時血糖値 \geq 126 mg/dl”、“糖尿病治療の開始”のいずれかが認められた場合と定義した。

連続変数の値は平均値 \pm 標準偏差、もしくは中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) で表記した。各群間の比較のため一元配置分散分析を行い、その後 Turkey の HSD 検定を行った。参加者における生活習慣、糖尿病の家族歴等の背景比較はピアソンのカイ二乗検定で解析した。糖尿病発症のハザード比を Cox の比例ハザードモデルを用いて算出した。Cox の比例ハザードモデルにおける多変量解析の共変量として、糖尿病発症のリスクとなる年齢、性別、糖尿病の家族歴、アルコール摂取量、喫煙歴、登録時の HbA1c を選択した。統計学的解析は、SPSS version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) にて行った。

【結果】解析対象者全体における追跡開始時の平均年齢は 41.5 歳、平均 BMI は 22.1 kg/m²であった。正常肝/非過体重者群 (3564 人、平均 BMI 21.1 kg/m²)、NAFLD/非過体重者群 (379 人、平均 BMI 23.2 kg/m²)、正常肝/過体重者群 (335 人、平均 BMI 26.6 kg/m²)、NAFLD/過体重者群 (351 人、平均 BMI 27.3 kg/m²) の 4 群に分けて解析

した。登録時の血液検査において、非過体重者群及び過体重者群のいずれにおいても、NAFLD を呈する群の肝機能 (AST, ALT, GGT)、中性脂肪、HbA1c、空腹時血糖値は正常肝群と比較し、有意に高値であった。NAFLD を呈する群の HDL は、正常肝群と比較し有意に低値であった。対象者を平均 12.8 年間追跡したところ、期間中に 351 人 (7.6%) の糖尿病発症を認めた。それぞれの群の糖尿病発症者数 (発症率) 及び年齢・性別・糖尿病の家族歴・飲酒量・喫煙歴・HbA1c で調整したハザード比 (HR) は、正常肝/非過体重者群 : 91 人 (3.2%) \cdot HR 1.00 (reference)、NAFLD/非過体重者群 : 20 人 (14.4%) \cdot HR 3.59、正常肝/過体重者群 : 84 人 (8.0%) \cdot HR 1.99、NAFLD/過体重者群 : 156 人 (26.4%) \cdot HR 6.77 であり、NAFLD/非過体重者群は正常肝/過体重者群より有意に高い糖尿病発症率と HR を呈した。

糖尿病発症時における各群の NAFLD 罹患率 (罹患率) は、正常肝/非過体重者群 : 28 人 (30.8%)、NAFLD/非過体重者群 : 13 人 (65.0%)、正常肝/過体重者群 : 42 人 (50.0%)、NAFLD/過体重者群 : 146 人 (93.6%) であり、追跡期間中に NAFLD が消失したにも関わらず糖尿病を発症した者が散見されたが、その臨床的背景に特徴的な所見はなかった。また各群の糖尿病発症者の登録開始時の BMI と糖尿病発症時の BMI を比較したところ、正常肝/非過体重者群 (21.2 \pm 1.4 \rightarrow 22.0 \pm 2.0)、正常肝/過体重者群 (25.3 \pm 1.8 \rightarrow 26.2 \pm 2.6)、NAFLD/過体重者群 (26.6 \pm 2.7 \rightarrow 27.5 \pm 3.1) においては明らかな BMI 上昇が認められたが ($p < 0.001$)、NAFLD/非過体重者群 (21.7 \pm 0.9 \rightarrow 22.2 \pm 1.9) における BMI 上昇は軽度であった ($p = 0.10$)。

【考察】本研究より、非過体重者における 2 型糖尿病発症リスクとしての NAFLD の独立した影響力が明らかとなった。日本人では、非過体重者であっても NAFLD があると 14.4%も糖尿病を発症し、NAFLD/非過体重者群の HR は正常肝/過体重者群の HR を凌駕した。この結果は、過体重そのものよりも NAFLD の存在が糖尿病発症においては影響力が大きいことを示唆していると考えられた。また、NAFLD は女性において罹患率が低いことが知られているが、多変量解析の結果、性別は有意な因子では無く、性別に関わらず NAFLD の存在は糖尿病発症のリスク因子であることが示された。

昨今、NAFLD は異所性脂肪沈着を示唆する臨床所見のひとつであるとする概念が提唱されている。本来、過剰なカロリーを生理的に貯蓄する部位は皮下脂肪組織であるが、皮下脂肪の貯蓄能力を凌駕した際に、内臓脂肪増大、脂肪肝、脂肪筋、脂肪膵、動脈硬化 (plaque 形成) といった異所性の脂肪沈着を来し、脂肪由来の遊離脂肪酸による脂肪毒性がインスリン抵抗性や膵 β 機能低下、血管上皮機能障害などを引き起こすと考えられている。

皮下脂肪数は生後急速に増大し、20 歳前後以降は定常状態を維持すると考えられており、非過体重者は過体重者と比較し、皮下脂肪数が少ないと推計されている。非過体重者が皮下脂肪の貯留能力を超える過剰なカロリーを摂取した結果、わずかな体重増加であったとしても異所性脂肪沈着としての NAFLD を呈するようになり、併発する脂肪毒性によるインスリン抵抗性や膵 β 細胞機能の低下を来し、高率に糖尿病を発症する結果に至ったのではないかと考察した。

過体重者及び肥満者における減量目的の食事・栄養・運動療法はよく検討されているが、非過体重者における脂肪肝解消を目的とした食事・栄養・運動療法の検討が乏しいところであり、本疫学研究はその検討が喫喫の課題であることを示唆している。また本研究のデータからは NAFLD が消失することで糖尿病発症リスクが低下する結果も得られているが (unpublished data)、一部の者においては NAFLD が消失したにも関わらず糖尿病が発症しており、そのような方々における糖尿病発症の要因を今後追及していく必要がある。